

JP 49-66660 A

Description

1. Title of the invention

Process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester

2. Scope of claims for patent

Process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a process for asymmetric production of chrysanthemic acid ester.

For more detail, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene

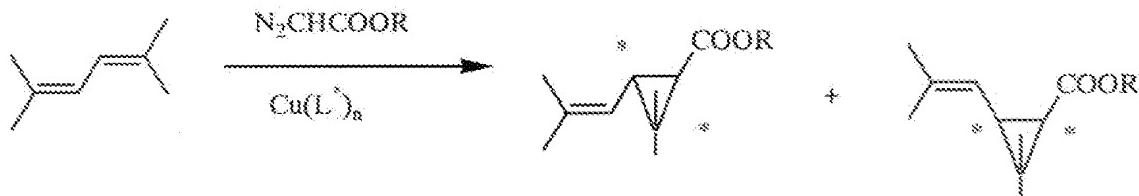
in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.

2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid diester (hereinafter, referred to as the chrysanthemic acid) is an important material as a raw material of synthesized pyrethroid type insecticides, and since it has two asymmetric carbons within a molecule, there are four stereoisomers of d-trans, l-trans, d-cis and l-cis isomers. Among them, it has been known that d-trans and d-cis isomers are especially effective as the raw materials of insecticides. The chrysanthemic acid which can be obtained from natural pyrethrum has a trans-structure.

Two methods are considered to produce an optically active chrysanthemic acid using synthetic method. One is a method comprising conducting the optical resolution of racemic body once produced and the other is a method comprising conducting directly asymmetric synthesis of it.

The present inventors have been confirmed in studied

of the asymmetric synthesis of the chrysanthemic acid ester, and we have ever found that a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester comprising reacting a diazoacetate with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand.



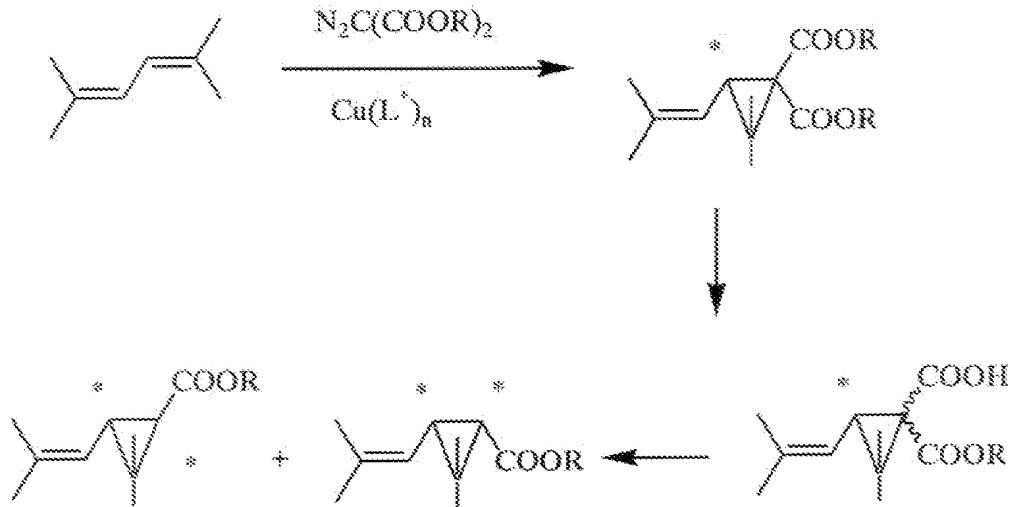
However, in the former invention, an object of selectively producing only desired one kind among four kinds of stereoisomers of chrysanthemic acid was not necessarily achieved, since in this case, the chrysanthemic acid ester was always produced in a form of mixture of trans and cis isomers and even if an asymmetric synthesis of d-isomer is succeeded for trans isomer, it is difficult to predict if excess d-isomer is obtained or excess l-isomer is obtained for cis-isomer.

If the asymmetric synthesis of a combination of d-trans and l-cis isomers can be achieved, this method can become an important process for stereoselective production of only d-trans isomer, since l-cis isomer can be easily derived to d-trans isomer by epimerization reaction.

The present inventors focused on these points and have

more intensively studied and, as a result, they completed newly the present invention.

That is, as described above, the present invention is a process for production of an optically active chrysanthemic acid ester which comprises the first step comprising reacting a diazomalic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester and the second step comprising conducting partial hydrolysis reaction of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester followed by conducting decarboxylation reaction to produce an optically active chrysanthemic acid ester.



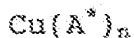
The method for conducting the present invention will be illustrated in detail.

In the first step comprising reacting a diazomalonic acid diester with 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene in the presence of a copper complex having an asymmetric ligand to produce an optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester, the asymmetric ligand of the asymmetric copper complex used as the catalyst is not particularly limited as far as it has an asymmetric structure and is a neutral molecule or ion having an ability of coordinating to copper or copper ion. Examples of the atom coordinating to copper atom include nitrogen, phosphorous, arsenic, antimony, oxygen, sulfur and selenium, and an asymmetric molecule or ion including at least one or more kind among these coordinating atoms is used as the asymmetric ligand. A copper complex including a ligand or anion having a symmetric structure in addition to the asymmetric ligand is also effective. The copper valance may be any of 0, 1 and 2. In actually conducting the reaction, the copper complex may be soluble and insoluble in the reaction system. The catalyst recovered and purified by adequate methods can be used again.

The asymmetric copper complex used as the catalyst and the asymmetric ligand thereof in the first step will be further illustrated.

Among complexes including divalent copper, an

asymmetric complex represented by the below formula:



wherein A is an anion having an asymmetric structure and the charge is generally -1 or -2 and n is representatively 5 2 or 1 depending on it, , is especially effective. The complex having two kinds of anion whose charge is -1 is also effective.

The anion having the asymmetric structure is not particularly limited, and it is convenient that the 10 conjugated base of following compounds is used.

Examples of these compound include β -dicarbonyl compound, β -ketoimine, oxyimine, aminoalcohol, amino acid, and carboxylic acid all which have an asymmetric structure.

Among the above-mentioned asymmetric oxyimines, a 15 Schiff base derived from an asymmetric primary amine and salicylaldehyde derivative is especially superior.

The alcohol part of the diazomalic acid diester used in the first step is not particularly limited, and a lower aliphatic alcohol is generally used.

20 The method of the first step can be conducted in the absence of a solvent and in 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and conducted by diluting a suitable solvent.

The reaction temperature in conducting the method of the first step is not particularly limited, and a range of 25 -50°C to 150°C is usually suitable. Especially, in the

case of conducting reaction at a melting point (15°C) of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene or less, a suitable solvent is preferably added to the reaction system. Examples of the suitable solvent include an alkyl-substituted benzene derivative such as toluene.

Next, among the method of the present invention, the second step comprising producing an optically active chrysanthemic acid ester from 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid diester will be illustrated.

Methods for producing an optically inactive chrysanthemic acid ester from an optically inactive dicarboxylic acid diester described above have been known (Bull. Soc. Chim. France, 1411 (1967)).

The present step is usually carried out by next two steps reaction. That is, the first reaction comprising hydrolyzing the above-mentioned optically active dicarboxylic acid diester partially to derive to the optically active 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoester and the second reaction comprising conducting decarboxylation of the above-mentioned optically active dicarboxylic acid monoester to derive to the optically active chrysanthemic acid ester.

The method using for the first partial hydrolysis

reaction is not particularly limited, and heating in water or a suitable water-containing solvent and in the presence of an alkali such as sodium hydroxide and potassium hydroxide is usually convenient.

5 The method using for the second decarboxylation reaction is not particularly limited, and the method comprising heating with an amine such as quinoline, 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthrene in the presence of a catalyst such as copper powder, an inorganic copper salt or
10 an organic copper salt is usually conducted.

The present invention will be illustrated in more detail by way of Examples, but of course, the present invention is not limited by these Examples.

15 Example 1

First step

3.7 g of copper bis[N-S- α -phenyl- β -(p-tolyl)ethyl-salicylaldiminato] was dissolved in 35 g of 2,5-dimethyl-2,4-hexadiene and a mixture of 20 g of diethyl diazomalonate and 24 g of the above-mentioned diene was added dropwise thereto over 12 hours. The reaction was conducted with enough stirring under an atmosphere of nitrogen and at first, by heating to 90°C until starting to generate nitrogen gas and then the reaction temperature was kept at 50°C. After detecting generating no nitrogen gas,

unreacted diene was removed by distillation from the reaction mixture under reduced pressure. The residue was further distilled under reduced pressure to obtain 17 g of diethyl 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate at boiling point 100°C/2 mmHg as an oily product (Yield: 59%). Optical rotation α_D was -0.46°, α_{546} was -1.20° and α_{436} was -2.34° (not dilute, 1 dm).

5 Second step

10 (1) Partial hydrolysis reaction

10 16.5 g of dicarboxylic acid diester obtained in the first step and 4.0 g of potassium hydroxide were dissolved in a solution of 100 ml of water and 100 ml of ethanol, and the mixture was heated and stirred under reflux for 7 hours. Ethanol was removed by distillation from the reaction mixture and then, the acidic product was extracted with ether. The extract was dried over sodium sulfate and then, ether was removed by distillation under reduced pressure to obtain 12.9 g of 2,2-dimethyl-3-(2-methylpropenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid monoethyl ester as an oily material (Yield: 87%). Optical rotation α_D was -0.29°, α_{546} was -0.38° and α_{436} was -0.87° (not dilute, 1 dm).

15 (2) Decarboxylation reaction

20 11.8 g of the dicarboxylic acid monoester obtained in the above reaction was dissolved in 20 ml of

benzene and the resultant was added dropwise over about 1 hour into a mixture of 2.0 g of copper powder and 50 g of quinoline which kept at about 200°C. Stirring was further continued at the same temperature for 1 hour and generation of carbon dioxide was not detected. The reaction mixture was cooled and then, acidified by dilute hydrochloric acid and the neutral product was extracted with ether. the extract was washed with dilute alkali and water, and then, dried over sodium sulfate. The residue obtained by removing ether by distillation from it was further distilled under reduced pressure to obtain 6.3 g of an oily product at boiling point 40°C to 60°C/2 mmHg. This product was analyzed by gas chromatography, IR, NMR and MS to confirm a mixture comprising trans isomer of ethyl chrysanthemate (34%), cis isomer of ethyl chrysanthemate (31%) and unknown neutral material (35%). Optical rotation showed $\alpha_0 +0.38^\circ$ (not dilute, 1 dm) as mixture.

This sample was hydrolyzed and trans-chrysanthemic acid obtained was isolated and purified. Optical rotation [α]_D showed $\alpha_0 +0.35^\circ$ (α 8.0, chloroform) as mixture.

公開特許公報

①特開昭 49-66660

④公開日 昭49.(1974) 6. 27.

②特願昭 47-107722

③出願日 昭47.(1972)10.26

審査請求 未請求 (全4頁)

⑤日本分類

16 C86
1300421.1
1301G1
1301G2

特許公報

12,000円

昭和47年10月26日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

1. 発明の名稱

第一層膜エヌカルの不整合成法

2. 発明者

住 所 大阪府高槻市富田町2丁目27番ノ4号
氏 名 長谷川 周 藤 (ほか1名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地
名 称 (209) 住友化学工業株式会社
代表者 長谷川 周 藤



4. 代理人

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地
名 称 住友化学工業株式会社
氏 名 井理士 (3819番) 田代 真一郎 (3819番)

序内整理番号

6742 43
6939 4A
6512 4A
7308 4A

複数エヌカルと、第一ジメチルアミン、第一ヘキサジエンなどを反応させ、光学活性な第一ジメチルアミン(2-メチルジメチルエニル)シクロプロパンモノマー、第一カルボン酸ジエヌカルを製造する第一工程および光学活性な第一カルボン酸ジエヌカルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一層膜エヌカルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一層膜エヌカルの製造方法である。

2. 第一ジメチルアミン(2-メチルジメチルエニル)シクロプロパンモノマー(カルボン酸(以下第一層膜といふ)は合成ビレッソイド系殺虫剤の原料として重要な意義であるが、一分子中に2個の不整合素を有してあり、ためにエーテル、エーテランス、エーテラス等及びエーテルの各種の立体異性体をして存在する。これらのうち、殺虫剤の原料としては、エーテランス体およびエーテラス体が特に有効であることが知られている。また天然の殺虫素より得られる第一

明細書

1. 発明の名稱

第一層膜エヌカルの不整合成法

2. 特許請求の範囲

不均整を配位子を有する鉄錯体の存在下に、タフツォロン酸ジエヌカルと、第一ジメチルアミン、第一ヘキサジエンなどを反応させ、光学活性な第一ジメチルアミン(2-メチルジメチルエニル)シクロプロパンモノマー、第一カルボン酸ジエヌカルを製造する第一工程および光学活性な第一カルボン酸ジエヌカルを部分加水分解反応、ついで脱炭酸反応させて、光学活性な第一層膜エヌカルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一層膜エヌカルの製造方法である。

3. 発明の詳細な説明

本発明は第一層膜エヌカルの不整合成法に関するものである。

さらにくわしくいえば、本発明は不均整を配位子を有する鉄錯体の存在下に、タフツォロン

著者もエーテランス構造を有している。

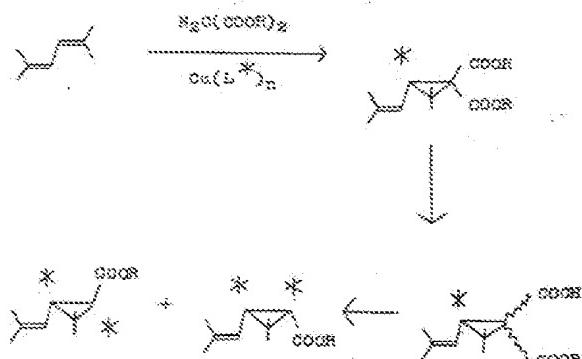
合成的手法による光学活性第一葉酸を得るには二つの方法が考えられる。一つは一旦合成したラセミ体を光学分割するものであり、もう一つは直ちに不純合成する方法である。

本発明者はいかでから第一葉酸エステルの不純合成について研究を進ねてきたが、先に不純物を配位子を有する錯體の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-オクタメチル-2-メチキサザンとの反応させることを特徴とする光学活性第一葉酸エステルの製造方法(以下簡略明といふ)を見出した。



しかしながら著者の方法においては、第一葉酸の四種の立体異性体のうち、希望する一種のもののみを選択的に合成するという目的は

2-オクタメチル-2-(2-メチルプロペニル)シクロオクタヘン-1,4-カルボン酸ジエチルエステルを製造する第一工程および光学活性を上記カルボン酸ジエチルエステルを部分加水分解反応、ついで脱水縮反応させて、光学活性な第一葉酸エステルを製造する第二工程よりなることを特徴とする光学活性第一葉酸エステルの製造方法である。



必ずしも達成されなかつた。というのはこの場合、生成する第一葉酸エステルは常にエーテランス体とラセミ体の混合物であつて、しかもまたエーテランス体については2-体の不純合度に成功しても、ラセミ体については2-体が過剰に導かれるか、2-体が過剰に導かれるか、予測が許されなかつたからである。

ところがもしエーテランス体とラセミ体の組合せの不純合度が達成できれば、これはエーテランス体のみを立体選択的に合成する有力な方法をさきうる。というの故にラセミ体はスピロ反応により容易にエーテランス体に導かくことができるからである。

このような点に着目して、本発明者はさらに研究を重ねた結果、新たに本発明を完成するに至つた。

すなわち、本発明は前述のように、不純物を配位子を有する錯體の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-オクタメチル-2-メチキサザンとの反応させ、光学活性な2-オクタメチル-2-(2-メチルプロペニル)シクロオクタヘン-1,4-カルボン酸ジエチルエステルを製造する第一工程において、無機として用いられる不純物錯体の不純物配位子としては、不純物を構造をもち、しかもはあるいは陽イオン性配位する能力のある中性分子またはイオンであるから特に無機はない。錯に対する配位原子としてはたとえば、酸素、リン、セメント、アンチモン、硫黄、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一種以上をふくむ不純物分子またはイオンが不純物配位子として用いられる。また不純物配位子と同時に均整構造を有する配位子あるいは陰イオンをふくむ錯体を有効である。錯の電子雲に接してはり、あるい

本発明を実施する方法について詳細に説明する。

まず不純物を配位子を有する錯体の存在下に、ジアゾ酢酸エステルと2-オクタメチル-2-メチキサザンとの反応を行おう。光学活性な2-オクタメチル-2-(2-メチルプロペニル)シクロオクタヘン-1,4-カルボン酸ジエチルエステルを製造する第一工程において、無機として用いられる不純物錯体の不純物配位子としては、不純物を構造をもち、しかもはあるいは陽イオン性配位する能力のある中性分子またはイオンであるから特に無機はない。錯に対する配位原子としてはたとえば、酸素、リン、セメント、アンチモン、硫黄、イオウ、セレンなどをあげることができ、これらの配位原子のうち少なくとも一種以上をふくむ不純物分子またはイオンが不純物配位子として用いられる。また不純物配位子と同時に均整構造を有する配位子あるいは陰イオンをふくむ錯体を有効である。錯の電子雲に接してはり、あるい

は又のいずれであってもよい。実際に反応を行なうにあたっては、銀鏡体が反応系に可溶であるあるいは不溶であるかには拘束されない。通常き方法により回収、精製した結果は再度使用することができる。

第一工程の反応において、触媒として用いられる不均電子供給体とその不均電子配位子についてさらに説明を加える。

2種の電子を含む錯体のうち次の一般式で表わされるようく不均電子供給体が特に有効である。



ここでLは不均電子供給を有する陰イオンである。その荷電は一般に-1または-2であり、それに対応してLはそれを含む錯体の陰をとる。また荷電が-1の陰イオンは陽を持った錯体も有効である。

不均電子供給を有する陰イオンとしては特に鋼は多いが、次のようく化合物の共役複合を用いるのが特に便利である。

するが最も簡単としては、たとえばトルエンのようくアルキル置換ベンゼン錯体があげられる。

つぎに本発明の方針のうち光学活性を2.2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパン-1,1'-二カルボン酸ジエチルエーテルより光学不活性を第一脂肪エスチルを導く第二工程について説明する。

前述光学不活性を上記ジカルボン酸ジエチルエーテルより光学不活性を第一脂肪エスチルを得る方法は公知である(本邦、米国、英、仏、独、蘇聯、中華人民共和国、1971年(1987年))。

本工程も通常は次の二段階の反応により実施される。すなわち、光学活性を上記ジカルボン酸ジエチルエーテルを部分加水分解して光学活性を2.2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパン-1,1'-二カルボン酸セノニエスチルに導びく第一段の反応および光学活性を上記ジカルボン酸セノニエスチルを脱炭酸する、光学活性を第一脂肪エスチルに導びく第二段の反応である。

第一の部分加水分解反応に用いられる方法としては、特に触媒はないが、通常は水素化ナトリウム

そのような化合物としては不均電子供給をもつた2-ジカルボニル化合物、2-ケトイミン、オキシイミン、アミノアルコール、アミノ酸、カルボン酸などをあげることができる。

上記不均電子オキシイミンの場合では、不均電子第一級アミンとセリチルアルデヒド誘導体により導かれるシャッタ族が特に優れている。

第一工程の方法に用いられるジカルボン酸ジエチルのアルコール部としては、特に鋼は多いが、一般に低級脂肪族アルコールが用いられる。

第一工程の方法は、無溶媒でも、2-クタノール、2-ヘキサノン中で実施することも可能であるが、適当な溶媒で希釈して反応を行なわせることもできる。

第一工程の方法を行う際の反応温度としては、特に制限はないが通常は-50°Cから150°Cまでの範囲が適当である。特に反応をより2-クタノール、2-ヘキサノンの融点(-53°C)以下で行なう時は、反応系に過量の溶媒を添加

リツム、水素化カドマムのようないかだの存在下、水あるいは溶剤を含め浴槽中で加熱するのが便利である。

第二の脱炭酸反応に用いられる方法としては、特に触媒はないが、通常は鋼があるいは無機、有機錯体のようく触媒の存在下、キノリン、2,2'-ジビリジンあるいは2,2'-ジフェニルレジのようくアミン類とともに加熱する方法がとられる。

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明がもちろんこれらのみに限定されるものではない。

実施例

第一工程

ビス(2-エトキシ-2-エチルエチル)(2-エトキシカルボニル-2-エチルアルデヒド)酸3.75gを2.2-ジメチル-2-エチルエチル、2-ヘキサノンの混合液250mlと上記ジエチルエーテルとの混合物を約3時間かけて滴下した。

反応は減圧蒸気下、十分搅拌して行ない、反応温度については最初減圧ガスの発生が始まるまで約100°Cまで加熱したが、その後は約100°Cに保った。もはや減圧ガスの発生が認められなくなつた後、反応混合物より未反応のクエンを減圧下で留去した。残り物をさらに減圧で蒸留すると、沸点100°C / 2mmHg では、マークメチル-3-（マークメチルプロペニル）シクロプロパン-1、マークカルボン酸ジエチルノクタノラ（収率54%）が液体生成物として得られた。旋光度は $\alpha_D^{25} = -0.46^\circ$ 、 $\alpha_{D20} = -1.29^\circ$ 、 $\alpha_{D50} = +2.34^\circ$ （無水酢、1cm）であった。

第二工程

(i) 部分加水分解反応

第一工程で得たシカルボン酸ジエチルノクタノラをベンゼン20mlと水100mlおよびエタノール100mlの溶液にとかし、混合物を還流下、2時間加熱搅拌した。反応混合物エタノール

アルを減圧で留去した後、液体生成物をエーテルで抽出した。抽出液を蒸発後、エーテルを減圧留去すると、マークメチル-3-（マークメチルプロペニル）シクロプロパン-1、マークカルボン酸モヌチルノクタノラ（収率54%）が液体として得られた。旋光度は $\alpha_D^{25} = -0.22^\circ$ 、 $\alpha_{D20} = -0.38^\circ$ 、 $\alpha_{D50} = -0.87^\circ$ （無水酢、1cm）であった。

(ii) 游離酸反応

先の反応で得たシカルボン酸モヌチルノクタノラをベンゼン20mlとかし、これを約200°Cに保った油浴2.0Lとキノリン50mlの混合物中へ、約1時間かけて滴下した。さらに1時間同様で搅拌をつづけると、もはや減圧ガスの発生は認められなかつた。反応混合物を油浴後、希硫酸で酸性とし、中性生成物をエーテルで抽出した。抽出液を希アルカリおよび水で洗浄したのち、蒸発し

た。エーテルを減圧留去した残り物をさらに減圧蒸留すると沸点20°C～40°C / 2mmHg で液体生成物5.3gが得られた。このものは第一番號エチルのトランス体（3%）。シス体（3%）および未反応物質（3%）よりなる混合物であることが、ガスクロマトグラフィー、IR、NMRおよびMSより判明した。旋光度は混合物のまま、 $\alpha_D^{25} = -0.38^\circ$ （無水酢、1cm）を示した。

またこのサンプルを加水分解し、得られたトランス-第一番號を単離、精製するを旋光度（ α_D^{25} +2.35°（25°C、クロロホルム）を示した。

5. 添付書類の目録

- | | |
|---------|-------|
| (1) 明細書 | 1通/3頁 |
| (2) 委任状 | 2通 |

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

- (1) 発明者

住 所 大阪府高槻市立吉田二番町4番7号
氏 名 中村 勝一